第12卷 第3期 动物学研究 Vol. 12, No. 3
1991年8月 ZOOLOGICAL RESEARCH Aug., 1991

幼年和老年大鼠学习中海马CA_3区长时程突触增强的年龄特征*

李 君** 许世彤 区英琦
(华南师范大学 广州)

摘 要

研究发现幼年和老年大鼠在条件性饮水反应的建立、消退和再建立过程中，海马CA_3区有习得性长时程突触增强（LTP）的形成、消退和再形成现象。在它的形成和再形成以及每实验日训练作业后习得性LTP的发展上，幼年鼠明显快于老年鼠，而习得性LTP的消退，在两组间无明显差异。这既表明海马CA_3区的习得性LTP具年龄特征，也为论证习得性LTP可能是学习和记忆的神经基础之一提供了新的证据。

关键词：海马CA_3区，长时程突触增强，学习，记忆，年龄特征

自Bliss等（1973）在家兔海马齿状回中发现并研究了强直性突触效应长时程增强（Long-term potentiation, LTP）现象后，又有报道（Barnes, 1979; Thompson, 1982; Ruthrich, 1982; Sketton, 1987）指出：随着条件反应的建立，兔、大鼠海马齿状回能产生与学习行为相关的类似LTP变化。因而Teyler（1987）推测此种LTP可能是记忆的一种装置。肖鹏、余朝阳、易立等一系列工作表明，不仅在成年大鼠海马的齿状回，而且CA_3和CA_1区在不同学习模型上，都有随行为训练而产生的LTP；它又可随巩固性训练而保持，随行为的实验性消退和自然消退而消退；还可随条件反应的再建立而再出现。根据它的发展变化是超前于条件性行为的发展与改变，对条件性行为有制约作用等特征，称之为习得性LTP。它可能是学习和记忆的神经基础之一。本实验以刺激内嗅区穿通纤维诱发的群体峰电位（PS）和群体兴奋性突触后电位（$EPSP_S$）为指标，进一步观察了幼年和老年不同年龄阶段的大鼠在条件性饮水反应的建立、消退和再建立的连续过程中，海马CA_3区突触效应的变化，从动物习得性LTP的年龄特征上论证它可能是学习和记忆的神经基础之一。

实 验 方 法

实验用SD系大鼠，分为幼年组（55日龄，体重90—100 g，7只）和老年组（22—

* 国家自然科学基金资助项目。
** 现在广州解放军体育学院任教。
本文1989年7月17日收到，1990年12月11日修回。

23日龄，体重300—320 g，7只）。年龄阶段的划分按沈政等人（1986）使用的标准。

参照布瑞希图谱（1963），量出每头幼年鼠头骨人字缝至前囟之间的距离，订正其定位参数。各组动物均在无菌条件下进行埋植电极手术。记录电极和刺激电极与易立等（1989）报道的相同。记录电极埋植于海马CA_3区锥体细胞层，幼年鼠定位为AP2.9—3.3；L3.1—3.4；H3.8—4.2（图1 a），老年鼠定位为AP3.2—3.4；L3.3—3.5；H4.0—4.4（图1 b）。刺激电极埋植于内嗅区穿纤维（pp），幼年鼠定位为AP6.2—6.6；L4.0—4.4；H5.4—5.8（图1 c），老年鼠定位为AP6.8—7.0；L4.4—4.6；H5.6—6.0（图1 d）。动物手术康复后进行行为训练及电位检测。实验完毕后进行电损毁，急性灌流，固定，取脑切片检查定位情况，定位不准的实验数据不采用。

学习模型采用以灯光为条件信号的条件性饮水反应。实验期间控制饮水。每实验日进行20次测试，两次测试的时间间隔60—120秒，以连续10次测试中正确反应率达90%以上为学会标准，以连续10次测试中正确反应率在10%以下为消退标准。

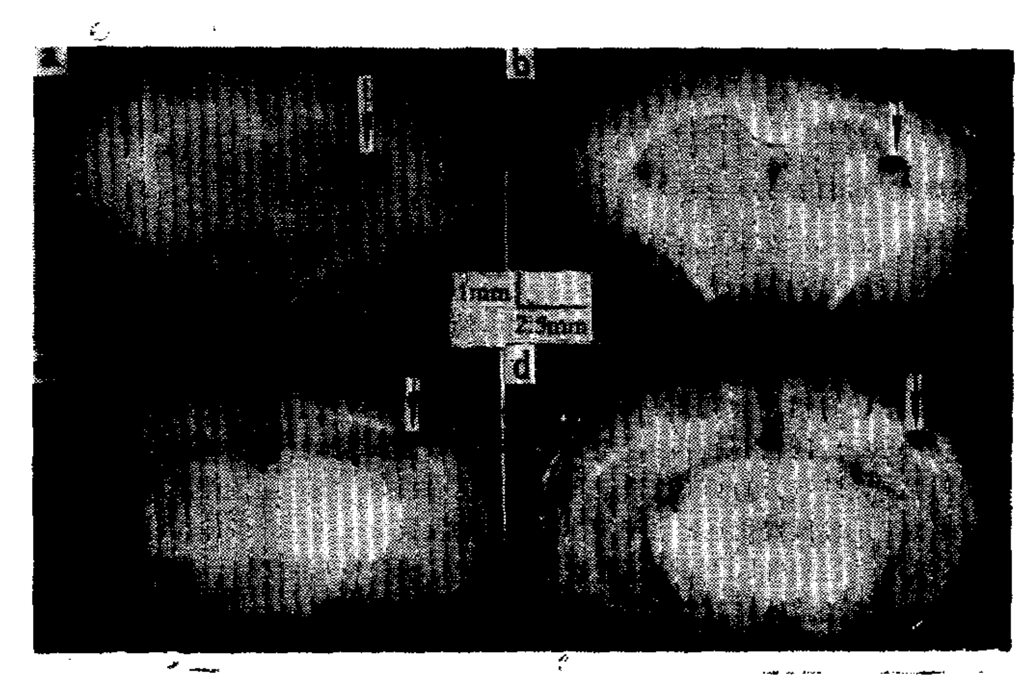


图1 记录电极和刺激电极的位置

Fig. 1. The location of recording and stimulating electrodes

a: the location of recording electrode in the young rat

b: the location of recording electrode in the aged rat

c: the location of stimulating electrode in the young rat

d: the location of stimulating electrode in the aged rat

CA_3区群体峰电位（population spike，PS）的检测是在动物处于可自由活动安静状态下，于每实验日训练作业前及作业结束时进行。用单个方波刺激pp纤维，波宽0.1 ms，刺激强度固定（取引起最大PS效应的强度的1/2—1/3，10—15 V）。在CA_3区锥体细胞

层记录PS，以PS峰值和潜伏期为指标（图2），探讨海马CA_3区习得性LTP效应；对PS和$EPSP_S$的斜率进行相关分析，以阐明PS的变化主要是突触传递功能的变化。电位经放大器放大，由Apple-Ⅱ型微机采集（采样速度100 μs）并处理，电位经8次叠加平均后分析，结果贮存于磁盘中保存。

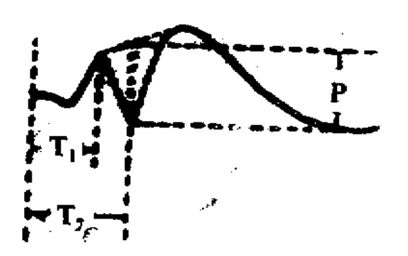


图2　群体峰电位
Fig. 2. Population spike (PS)
P: Amplitude of PS
T_1: Onset latency
T_2: Peak latency

实验结果

一、幼年和老年鼠海马CA_3区习得性长时程突触增强形成过程的特点

1.两组大鼠海马CA_3区PS峰值均随行为训练逐渐增大。结果如表1。从表1可见，在动物条件反应达到学会标准的训练作业前，PS峰值已增大到最高水平，比实验前显著增大（$P<0.01$）；PS初潜期和峰潜期显著缩短（$P<0.05$）；PS和$EPSP_S$斜率明显增大，两者呈正相关。幼年鼠相关系数为0.9951，老年鼠为0.7890，均具显著性意义（$P<0.01$）。

表1　在条件性饮水反应建立过程中，幼年和老年大鼠海马CA_3区PS的变化
Tab. 1. The alteration of PS at the CA_3 region of hippocampus in the young and the aged rats during the establishment of condition drink response (mean ± SD)

groups	testing time	PS amplitude (%)	PS onset latency (ms)	PS peak latency (ms)	slope of PS	slope of $EPSP_S$
young (7)	before starting training	100	3.28±0.49	4.07±0.53	1.21±1.57	0.88±1.13
	before reaching acquired criterion training sessions	184.07±16.13**	2.90±0.50*	3.65±0.60*	2.16±1.97*	1.45±1.03*
	after reaching acquired criterion training sessions	188.43±18.18**	2.82±0.45*	3.57±0.58*	2.26±1.98*	1.53±1.06*
aged (7)	before starting training	100	3.08±0.30	3.90±0.43	1.83±1.56	1.20±1.09
	before reaching acquired criterion training sessions	213.26±39.08**	2.78±0.27*	2.57±0.36*	2.68±1.40*	2.02±1.50*
	after reaching acquired criterion training sessions	214.10±34.16**	2.81±0.30*	2.58±0.36*	2.73±1.37*	2.28±1.46*

numbers of animals in parentheses; values represent mean ± SD

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, as compared with the values before starting training

2.两组大鼠PS峰值的发展均超前于条件性行为的发展。从图3可见，在训练作业结束时，PS并非立即增大，而是随时间逐渐发展，至下一实验日训练作业前，PS峰值明显增大。动物达到学会标准前，PS峰值发展至最高水平，表现出超前于行为达到学会标准。

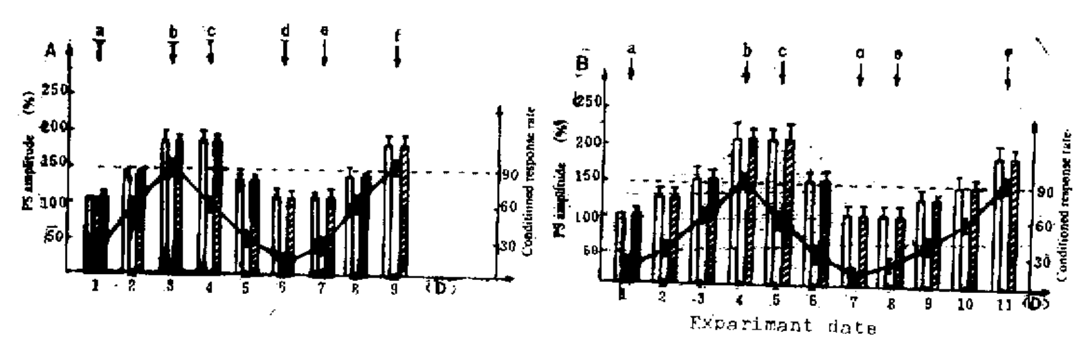


图3 PS峰值的变化与条件反应率的关系

Fig. 3. The relation between the changes of the PS amplitude and the conditioned responses rate in young and aged rats

A: the young rats B: the aged rats

——— amplitude of PS before training sessions

/////// amplitude of PS after training sessions

O—O conditioned responses rate

a: beginning of training

b: reaching the acquired criterion

c: beginning of experimental extinguishment

d: extinction

e: training again

f: reaching the acquired criterion again

3. PS峰值达最高水平所需的训练次数幼年组明显少于老年组，幼年动物需53.3±10.3次，而老年动物需77.1±9.6次，表明幼年鼠PS增强的发展速度比老年鼠要快得多（$P<0.05$），相应地幼年鼠学习速度也快（图3）。

二、在海马CA_3区习得性长时程突触增强的消退上幼年和老年鼠的特点

随条件性饮水反应的实验性消退，两组动物的PS峰值随之降低，直降至实验前水平。PS初潜期和峰潜期也延长至实验前水平，PS和$EPSP_S$斜率下降，且呈正相关（幼年组相关系数为0.9861，老年组为0.8976），均具显著性意义（$P<0.01$）。PS的消退也超前于条件性行为的消退（图3）。但两组动物PS消退所需训练次数幼年组42.9±7.6次，老年组44.0±8.9次，两者无明显差异（$P>0.05$）。

三、在海马CA_3区习得性长时程突触增强的再形成上幼年和老年鼠的特点

1.如图3所示，在条件反应消退后随即进行条件性饮水反应再建立时，习得性LTP又重新出现，在再次接近达到学会标准时，两组动物PS峰值增大至最高水平。PS初潜期和峰潜期缩短，与消退前比无明显差异（$P>0.05$）。PS和$EPSP_S$斜率增大，两者呈正相关，幼年组相关系数为0.9157，老年组为0.9214，均具显著性意义（$P<0.01$）。

2.在习得性LTP再形成的速度上，两组动物不同，幼年鼠经50.0±9.8次训练，PS峰值达到最高水平，而老年鼠则需75.0±10.0次，差异显著（$P<0.05$），表明幼年鼠LTP再形成的发展速度比老年鼠快。

四、在一个实验日训练作业后PS的发展上幼年鼠和老年鼠的特点

结果见表 2，在一个实验日内，两组动物训练作业结束时，PS峰值与作业开始前比无明显变化（$P>0.05$），其后才逐渐增大，但幼年鼠在第 4 小时已达到最高水平，而老年鼠要在第 5 小时才达到最高水平，其后虽有增大，但并无显著性差异（$P>0.05$）。表明幼年动物的发展速度比老年动物快。

表 2　训练作业后24小时内大鼠PS峰值（百分数）的变化

Tab. 2. The alteration of PS amplitude (percentage) within 24 hours after the training sessions

groups	before starting training sessions	at the end of training sessions	after training sessions 2h	3h	4h	5h	6h	24h
young (7)	100	98.54 ± 6.66	109.47 ± 6.50	119.19 ± 8.11	140.53* ± 11.56	146.92 ± 15.22	—	150.78 ± 10.22
aged (7)	100	98.70 ± 2.49	106.61 ± 1.58	109.81 ± 4.33	116.65 ± 3.66	142.01* ± 4.73	149.90 ± 6.43	150.39 ± 8.41

the table indicates the experimental results on the test day before reaching the acquired criterion, values represent mean±SD, * $P<0.05$, as compared with the values before starting training.

讨　　论

已有报道（Ruthrich, 1982; 沈政, 1986）年轻大鼠比年老大鼠容易建立条件反应，学习能力强。从本实验发现：在习得性LTP的形成和再形成上，以及训练作业后PS峰值增大的发展速度上均具有年龄特征，幼年鼠明显比老年鼠快，相应地幼年鼠学习速度也快。且无论是幼年还是老年鼠在习得性LTP的形成，消退和再形成中，LTP的发展变化总是超前于条件性行为的发展变化。也就是说，行为训练引起突触效应增强，而突触效应的变化反过来又制约着条件性行为的发展，习得性LTP制约着条件性行为。不同年龄阶段存在习得性LTP这一新资料，支持了习得性LTP可能是学习和记忆的神经基础之一的假想。

Harris（1984）曾在离体海马片CA_1区上研究了强直性LTP的年龄特征，表明在出生后 5 天的动物开始出现强直性 LTP，随着日龄增大，PS 最大幅度增大，LTP 保持的时间延长。本实验首次在整体动物上获得习得性LTP的年龄特征资料。Harris（1984）认为突触至少有两种状态，即“可塑性”，和“巩固性”突触，两者都能被易化成功能性的，但“可塑性”突触兴奋性较高且容易被易化，而“巩固性”突触兴奋性较低且难以被易化。“可塑性”突触可通过经验成为巩固性的。据此我们推测：刚出生的动物脑内

的突触可能为可塑性状态，随着动物的成熟，愈来愈多的可塑性突触转变成为巩固性突触。由于幼年动物可塑性突触占的比例大，容易被易化，故而习得性LTP的发展速度快，相应地学习速度也快。而老年动物巩固性突触占的比例大，较难以被易化，故而习得性LTP的发展速度慢，相应地学习速度也慢。

幼年与老年动物习得性LTP的消退速度无差异，这是一个值得注意而有趣的现象，尚须进一步研究。

参 考 文 献

J. 布瑞希等(范世藩等译) 1963 电生理学方法。359—361 上海科学技术出版社。

肖鹏等 1988 大鼠海马齿状回突触效应的习得性长时程增强。心理学报 20(4):439。

余朝阳等 1987 大鼠海马CA_3区突触效应的习得性长时程增强。广东生理学通报 4(2):20。

沈政等 1986 不同月龄大鼠防御性跳跃反应的比较。老年学杂志 4:46。

易立 许世彤 区英琦 1989 大白鼠海马CA_3区习得性长时程突触增强。生理学报 41(3):223—230。

Barnes, C. A. 1979 Memory deficits associated with senescence a neurophysiological and beharvioral study in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol* 93(1):74—104.

Bliss, T. V. P. *et al.* 1973 Long-lasting potentiation of synaptic transmission on the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol*, 232:331—356.

Harris, K. M. *et al.* 1984 Developmental onset of long-term potentiation in area CA_1 of the rat hippocampus. *J. Physiol*, 346:27—48.

Ruthrich, H. *et al.* 1982 Long-term change in synaptic excitability of hippocampal cell population as a result of training. In: Ajmone. M. C. *et al.* (Ed), neuronal plasticity and memory formation. New York: Raven Press. 575—687.

Skelton, R. W. *et al.* 1987 Long-term increases in dentate granule cell responsivity accompany operant conditioning. *J. Neurosci.* 7(10):3081—3087.

Teyler, T. J. *et al.* 1987 Long-term potentiation. *Annual Rev of Physiol*, 131—154.

Weisz, D. J. *et al.* 1984 Increased responsivity of dentate granule cells during nictitating membrane response conditioning in rabbit. *Behav. Brain Res.* 12:145—154.

THE AGE CHARACTERISTICS OF THE LONG-TERM SYNAPTIC POTENTIATION IN THE CA_3 REGION OF HIPPOCAMPUS OF THE YOUNG AND THE AGED RATS DURING THE LEARNING

Li Jun　Xu shiting　Ou Yingqi

(Neurophysiology Research laboratory, South China Normal University, Guangzhou)

The learning-dependent long-term potentiation (LTP) in the hippocampal CA_3 region of the young and aged rats all was changed obviously during the establishment, extinction and re-establishment of conditioned drink response. The velocity of establishment and development of the learning-dependent LTP in CA_3 of the young rats is more than that of the aged rats. However there was nonsignificant difference in the extinction of the learning-dependent LTP in CA_3 of the young and the aged rats. These results not only showed that there was the age characteristics of the learning-dependent LTP in the CA_3 region but also provided a evidence that the learning-dependent LTP might be one of the neural bases of learning and memory.

Key words: Hippocampal CA_3 region, Long-term potentiation of the synaptic efficacy, Learning, Memory, Age characteristics